

## Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation: Immunglobulinsubstitution

<p>Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 9. november 2017.</p> <p>Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.</p> <p>Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.</p>		
<b>Gældende fra</b>	<b>1. april 2018</b>	Version: 1.1 Dok.nr: 10302 Offentliggjort: November 2017



Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for immunglobulinsubstitution under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af baggrundsnotaterne for terapiområdet. Baggrundsnotaterne med referencer samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra RADS' hjemmeside, [www.rads.dk](http://www.rads.dk)

### **Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede.

## Lægemidler

ATC kode	Lægemidler	Adm.vej	Styrke
J06BA01	Beriglobin	SC	160 mg/ml
J06BA01	Gammanorm	SC	165 mg/ml
J06BA01	Hizentra	SC	200 mg/ml
J06BA01	Subcuvia	SC	160 mg/ml
J06BA02	Kiovig	IV	100 mg/ml
J06BA02	Octagam	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
J06BA02	Privigen	IV	100 mg/ml
J06BA/B06AA03	HyQvia	SC	100 mg/ml

### Kriterier for igangsætning af behandling

Generelt bør dosis og administrationshyppighed tilpasses pakningsstørrelser således, at der aldrig kasseres immunglobulin.

IVIg: Immunglobulin indgivet intravenøst

SCIG: Immunglobulin indgivet subkutant

### Immunglobulinsubstitution ved Primære Immundefekter.

Diagnosticering og behandling af patienter med PID skal varetages af en specialfunktion i henhold til Sundhedsstyrelsens specialeplanlægning. Mistanke om antistofmangel opstår typisk som følge af svære, hyppige, usædvanlige eller usædvanligt forløbende infektioner førende til udredning med vurdering af hæmatologi, antistofproduktion og funktion. Vurdering af, om der er behandlingsindikation forudsætter, at der påvises kvantitativ eller kvalitativ antistofdefekt, anden tilgrundliggende sygdom er udelukket, og specialiseret immunologisk udredning er gennemført.

Behandlingskriterier er aldersafhængige og varierer afhængig af den specifikke diagnose. For voksne taler følgende kriterier for, at der er indikation for immunglobulinsubstitution:

- Fravær af funktionelle modne B celler og reducerede niveauer af immunglobuliner
- IgG < 2g/L
- IgG 2 - 5 g/L og øget hyppighed af bakterielle infektioner
- IgG >5 g/L med alvorlige og tilbagevendende infektioner
- IgG subklassedefekt og alvorlige og tilbagevendende infektioner (evt. på trods af antibiotikaproylakse).

Skærpende omstændigheder for opstart af behandling er:

- Mere end fire antibiotikakrævende luftvejsinfektioner om året i to år
- Tilstedeværelse af bronkiektasier
- Recidiverende otitis media med risiko for permanent høretab.

Præparat	Dosering	Varighed
SCIG*	0,1 g/kg legemsvægt x 1 i 5 dage	Accelereret initialbehandling (ønske om hurtig effekt)
SCIG*	0,4 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, standard
<i>Eller</i>		
IVIG	0,4 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, standard
SCIG*	0,6 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, patient med bronkiektasier
<i>Eller</i>		
IVIG	0,6 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, patient med bronkiektasier
SCIG*	0,15 g/kg legemsvægt i 4 uger	Fortsat eller fornyet infektionstendens (dosisøgning): <input type="checkbox"/> Svær infektion (iv antibiotika) eller flere end 2 antibiotikakrævende infektioner pr. år
<i>Eller</i>		
IVIG	0,15 g/kg legemsvægt i 4 uger	Fortsat eller fornyet infektionstendens (dosisøgning): <input type="checkbox"/> Svær infektion (iv antibiotika) eller flere end 2 antibiotikakrævende infektioner pr. år

\*) SCIG er 1. valg administreres via pumpe eller som "rapid push". Afhængig af individuelle patientkarakteristika eller -præferencer kan der alternativt anvendes IVIG eller faciliteret subkutan behandling.

#### Immunglobulinsubstitution ved Sekundære Immundefekter.

For maligne lymfoproliferative sygdomme er kriterierne for at starte behandling, at der er subnormal koncentration af serum IgG (under referenceintervallet) og klinisk betydningsfulde infektioner.

Præparat	Dosering*	Varighed
IVIG	0,4 – 0,8 g/kg legemsvægt	Initialdosis
IVIG	0,2 – 0,8 g/kg legemsvægt hver 3. – 4. uge	Vedligeholdelsesbehandling
<i>Eller</i>		
SCIG*	0,1 g/kg legemsvægt hver uge	Vedligeholdelsesbehandling

\*) Særlige forhold gør sig gældende ved faciliteret subkutan behandling.

### Fagudvalgets estimerede årlige potentielle patientantal:

	Primære immundefekter	Sekundære immundefekter
Antal patienter i alt	10.000	4.500
Antal patienter i immunglobulinbehandling	600-700	500
Nye patienter	200	600
Nye patienter i immunglobulinbehandling	15	75
Patienter i alt som denne vejledning vedrører	600-700	500

### Lægemiddelrekommandation

	Primære Immundefekter*	Sekundære immundefekter
<b>Initialbehandling</b>		
1. valg	Gammanorm SC	Privigen IV
2. valg	HyQvia SC Hizentra SC	
<b>Vedligeholdelsesbehandling*</b>		
1. valg	Gammanorm SC	Gammanorm SC
2. valg	HyQvia SC Hizentra SC	HyQvia SC Hizentra SC
3. valg	Privigen IV	Privigen IV

SCIG er 1. valg pga. mere fordelagtig bivirkningsprofil end IV. Lægemidler er prioriteret efter billigste pris.

Fagudvalgets konklusioner vedr. lægemidlerne implementeres i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper:

- Beslutning om det endelige lægemiddelvalg tages ud fra den aktuelle lægemiddelpris, idet alle lægemidler sidestilles og kan substitueres 1 g : 1 g. Undtagelse til dette udgangspunkt kan ske, når et af følgende forhold gør sig gældende:
- Volumen ikke er tilgængelig i den krævede størrelse
- Infusionshastigheden ønskes maksimeret
- Holdbarhed udenfor køleskab er påkrævet i længere periode.

Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

- Det billigste immunglobulin skal anvendes, medmindre administrationsformen er uhensigtsmæssig.

### **Monitorering af effekten**

#### Primære Immundefekter:

Behandlingseffekten monitoreres på art og omfang af infektionssygelighed og supplerende måling af IgG steady state (SCIG) eller dalværdi (IVIG).

#### Sekundære Immundefekter:

Effekten monitoreres ved monitorering af serumkoncentrationen af IgG og ved patientens status mht. infektioner.

### **Kriterier for skift af behandling**

#### Primære Immundefekter:

Kriterier for at skifte behandling hos den enkelte patient vurderes af patientens behandlende læge.

Til nydiagnosticerede patienter vælges 1. valgspræparatet i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten uacceptable bivirkninger, eller der er manglende effekt på 1. valgspræparatet, bør præparatskift forsøges.

Såfremt der er manglende effekt, og et præparatskifte vurderes at medføre en væsentlig risiko for betydende bivirkninger, reduceret compliance og/eller væsentlig risiko for patientsikkerhedsmæssige fejl, bør en patient i langvarig, veltolereret substitutionsbehandling fortsætte med uændret præparat.

#### Sekundære Immundefekter:

Kriterier for at skifte behandling mellem IVIG og SCIG, samt mellem de enkelte præparater, vurderes af den enkelte læge og baseres på respons og bivirkninger. Som hovedregel vælges det præparat, som er 1. valg i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten ikke respons på behandlingen eller uacceptable bivirkninger, kan præparatskift forsøges.

## **Kriterier for skift af behandling**

### Primære Immundefekter:

Kriterier for at skifte behandling hos den enkelte patient vurderes af patientens behandlende læge.

Til nydiagnosticerede patienter vælges 1. valgspræparatet i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten uacceptable bivirkninger, eller der er manglende effekt på 1. valgspræparatet, bør præparatskift forsøges.

Såfremt der er manglende effekt, og et præparatskifte vurderes at medføre en væsentlig risiko for betydende bivirkninger, reduceret compliance og/eller væsentlig risiko for patientsikkerhedsmæssige fejl, bør en patient i langvarig, veltolereret substitutionsbehandling fortsætte med uændret præparat.

### Sekundære Immundefekter:

Kriterier for at skifte behandling mellem IVIG og SCIG, samt mellem de enkelte præparater vurderes af den enkelte læge og baseres på respons og bivirkninger. Som hovedregel vælges det præparat, som er 1. valg i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten ikke respons på behandlingen eller uacceptable bivirkninger, kan præparatskift forsøges.

## **Kriterier for seponering af behandling**

### Primære Immundefekter:

Behandlingsvarigheden afhænger af den specifikke immundefekt, men er ofte livslang. I en del tilfælde anvendes seponeringsforsøg med observation af infektionssygelighed efter en initial behandlingsperiode af 12-18 måneders varighed.

### Sekundære Immundefekter:

Det er vigtigt løbende at vurdere, om den tilgrundliggende immundefektilstand er remitteret spontant eller som følge af anden behandling, så substitutionsbehandlingen med immunglobulin kan bringes til ophør. Serumkoncentrationerne af IgA og IgM kan være vejledende (remission af generel immunparese), men et individualiseret klinisk forsøg med forlængelse af behandlingsintervaller og/eller dosisreduktion af immunglobulin under observation af patientens infektionstendens kan også komme på tale. Patienternes livskvalitet bedres, når alvorlige infektioner kan forebygges, men også senere hvis den forebyggende behandling med immunglobulin kan aftrappes og bringes til ophør, så afhængigheden af behandlinger og sygehuskontakter minimeres.

Behandlingsvarigheden er afhængig af udvikling i patientens grundsygdom. Bringes den under kontrol ved behandling, kan immunsystemet i nogle tilfælde restitueres så "immunparesen" ophæves, og i så fald kan seponering forsøges. I de tilfælde, hvor immundefekten er induceret af tidligere behandling, kan immunsystemet med tiden restitueres således, at seponering kan forsøges. Målinger af immunglobulinerne IgG, IgA og IgM kan være vejledende, da "immunparesen" afficerer alle immunglobulinklasser (og serum IgG holdes "kunstigt" oppe af behandlingen med IgG).

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Flemming Winther Bach</b>, Klinisk professor, overlæge, dr.med., udpeget af Dansk Neurologisk Selskab</p> <p><b>Næstformand Torben Plesner</b>, Professor, overlæge, dr.med., udpeget af Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p><b>Carsten Heilmann</b>, Overlæge, dr.med., udpeget af Region Hovedstaden / Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Klas Raaschou-Jensen</b>, Overlæge, udpeget af Region Sjælland</p> <p><b>Niels Fisker</b>, Specialeansvarlig overlæge, ph.d., udpeget af Region Syddanmark</p> <p><b>Carsten Schade Larsen</b>, Overlæge, lektor, dr.med., udpeget af Region Midtjylland</p> <p><b>Henrik Ib Nielsen</b>, Ledende overlæge, professor, dr.med., udpeget af Region Nordjylland</p> <p><b>Terese Katzenstein</b>, Overlæge, dr.med., ph.d., udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p><b>Eva Aggerholm Sædder</b>, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p><b>Susanne Weng Rømer</b>, cand. Pharm., udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelsen (DSS)</p> <p><b>Lars Høj Markvardsen</b>, Læge, ph.d.-studerende, inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	---

Version	Dato	Ændring
1.1	November 2017	<p>Nyt udbud 1. valg er uændret</p> <p>Nyt 2. valg er HyQvia, som nu er billigere end Hizentra, Subcuvia udgår (ingen kontrakt).</p> <p>Medicinrådet har på s. 2 præciseret, at behandlingen "skal varetages af en specialfunktion i henhold til Sundhedsstyrelsens specialeplanlægning". Teksten i RADS baggrundsnotater er uændret, da Medicinrådet først forholder sig hertil, når terapivejledningen skal opdateres.</p>